

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

## ⑫公開特許公報 (A)

昭54-73737

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>

識別記号

⑥日本分類

庁内整理番号

④公開 昭和54年(1979)6月13日

C 07 C 87/60

16 C 32

7118-4H

発明の数 3

C 07 C 85/04 //

16 C 64

7118-4H

審査請求 未請求

C 07 C 101/447

7330-4H

(全 6 頁)

⑮置換ジフェニルアミン及びその製造方法

⑰発明者 迫田良三

⑱特 願 昭52-136915

⑲出 願 昭52(1977)11月15日

⑳発明者 橋場功

船橋市坪井町722番地 日産化学工業株式会社中央研究所内

同 安藤由美子

船橋市坪井町722番地 日産化学工業株式会社中央研究所内

同 河上郁夫

船橋市坪井町722番地 日産化学工業株式会社中央研究所内

同 永野和夫

船橋市坪井町722番地 日産化学工業株式会社中央研究所内

同 森俊樹

船橋市坪井町722番地 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉑出 願 人 日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

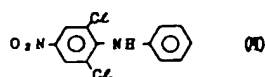
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

置換ジフェニルアミン及びその製造方法

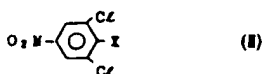
## 2. 特許請求の範囲

(1) 式



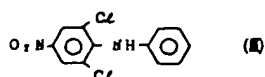
で示される化合物

(2) 式



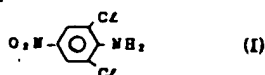
(ただし X: Cl, Br あるいは I 基)

で示される化合物及びアニリンを反応させて式

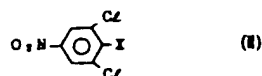


で示される化合物を得ることを特徴とする置換ジフェニルアミンの製造方法

(3) 式

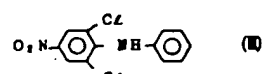


で示される化合物をジアゾ化してジアゾニウム塩とした後ハロゲン置換反応を行つて式



(ただし X: Cl, Br あるいは I 基)

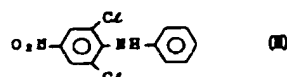
で示される化合物とし、これとアニリンを反応させて式



で示される化合物を得ることを特徴とする置換ジフェニルアミンの製造方法

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は置換ジフェニルアミンすなわち次式で示される2,6-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(Ⅶ)



とその製造に関するものである。

この新規化合物である 2,6-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(Ⅳ)の物性値は次の通りである。

沸点 180~188℃/0.7mmHg

融点 112~113℃

赤外線吸収スペクトル (cm<sup>-1</sup>)

3340, 3080, 1592, 1572, 1525,

1500, 1455, 1328, 1303, 1140,

798, 748, 733, 688, 673

2,6-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン

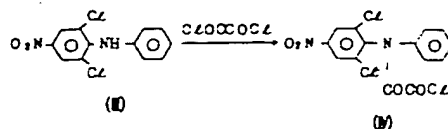
(Ⅳ)は0-(2,6-ジクロルアニリノフェニル酢酸(Ⅴ))の中間体として有用な化合物である。

すなわち0-(2,6-ジクロル-アニリノフェニル酢酸(Ⅴ))のナトリウム塩は“ジクロフェナクナトリウム”の一般名で消炎・鎮痛等の優れた薬理作用を有する医薬品としてよく知られている。

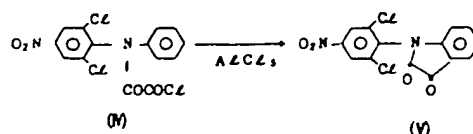
本発明の

2,6-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン

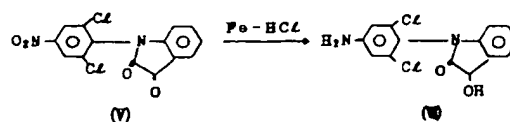
(Ⅳ)はオキサリクロライドと反応させ



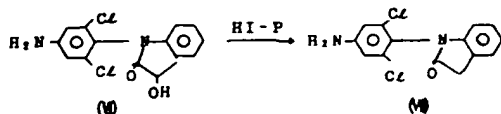
塩化アルミニウムのような触媒を使用してフリーデル・クラフツ (Friedel Crafts) 反応を行つて1-(2,6-ジクロル-4-ニトロフェニル)インドリン-2,3-ジオン(Ⅲ)を得る。



この1-(2,6-ジクロル-4-ニトロフェニル)インドリン-2,3-ジオン(Ⅲ)はベジヤン (Bechamp) 還元のような還元により1-(4-アミノ-2,6-ジクロルフェニル)-3-ヒドロキシインドリン-2,3-ジオン(Ⅳ)を経て

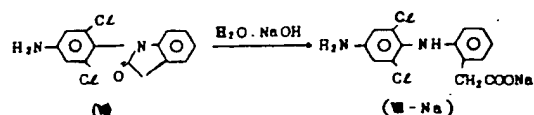


更にヨウ化水素酸と赤リンとの還元により1-(4-アミノ-2,6-ジクロルフェニル)インドリン(Ⅴ)とする

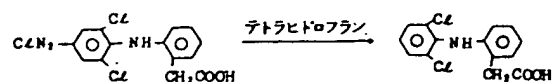
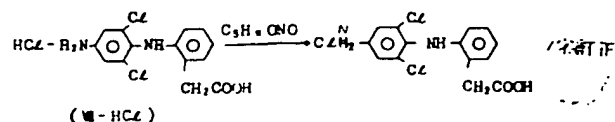


或は1-(2,6-ジクロル-4-ニトロフェニル)インドリン-2,3-ジオン(Ⅲ)にヨウ化水素酸と赤リンを直接反応させることにより、1-(4-アミノ-2,6-ジクロルフェニル)-3-ヒドロキシインドリン-2,3-ジオン(Ⅳ)を経ないで1-(4-アミノ-2,6-ジクロルフェニル)インドリン(Ⅴ)を得ることも出来る。

1-(4-アミノ-2,6-ジクロルフェニル)インドリン(Ⅴ)はアルカリ、例として水酸化ナトリウムで加水分解することにより0-(4-アミノ-2,6-ジクロルアニリノフェニル酢酸(Ⅵ))のナトリウム塩とし



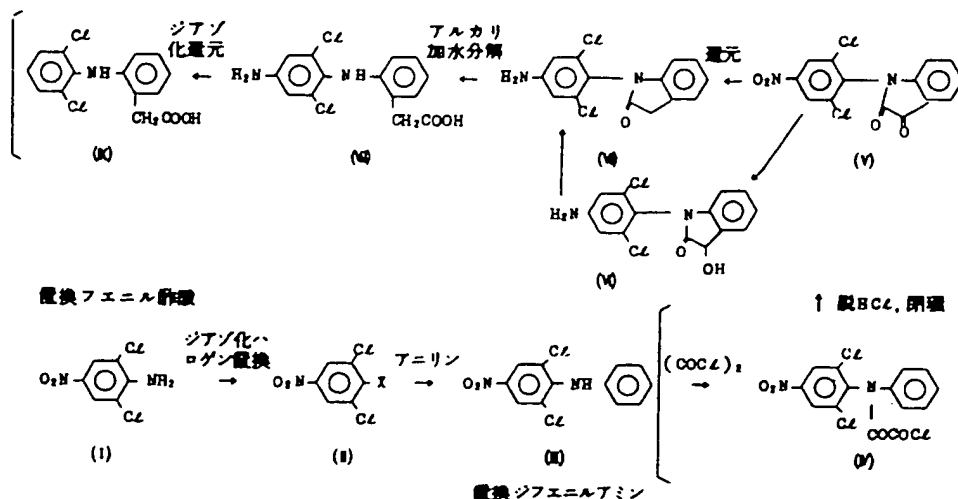
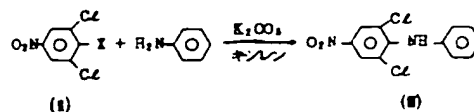
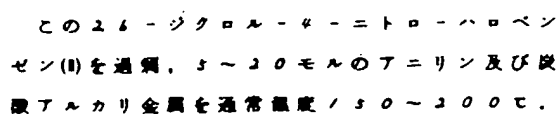
この0-(4-アミノ-2,6-ジクロルアニリノフェニル酢酸(Ⅵ))のナトリウム塩は無機酸、例として塩酸で塩酸塩とし亜硝酸アルキルとの反応によつてジアゾニウム塩とし、ホルマリナー水酸化ナトリウム、テトラヒドロフランのような還元剤によつて、0-(2,6-ジクロルアニリノフェニル酢酸とするものである。



本発明の

2,6-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン

(Ⅳ)の製造は原料としてアゾ系分級染料の中間体



実施例1 (a) 2,6-ジクロル-4-ニトロヨ  
ードベンゼン(II-1)の合成

濃硫酸200mlに亜硝酸ナトリウム3.5g  
(0.56 mole)を加えた後0℃に保ちつつ、2  
6-ジクロル-4-ニトロアニリン(II) (東京化  
成製品) 10.35gを濃硫酸200mlに溶した  
液を滴下してさらにこの硫酸液を0℃に保ち濃  
リン酸200mlを徐々に加えて行く。

この反応液を約200mlの水に注ぎ、戸過し、戸液  
にヨウ化カリ100gと水300mlの溶液を  
30分間で添加する。

ベンゼンで抽出し、ベンゼン層をチオ硫酸ナト  
リウム水溶液で洗浄した後、ベンゼン層を濃縮  
して2,6-ジクロル-4-ニトロヨードベンゼ  
ンを得た。

収率 91%

得られた化合物のIR吸収の(ピーク)は次の如  
くである。

1520, 1505, 1367, 1333, 1160, 1114, 907,

5時間還流した後さらに16gの炭酸カリウム  
を加えて5時間還流した。

反応終了後減圧蒸留によりキシレンとアニリン  
を留去し、トルエンと水で抽出し、トルエン層  
を濃縮し、減圧蒸留(180~188℃/0.7mmHg)し  
更にエタノールで再結晶させた。

収率 91%

物性 mp 112~113℃

bp 180~188℃/0.7mmHg

IR吸収のピーク( $\text{cm}^{-1}$ )は次の如くである。

3380, 3080, 1592, 1572, 1525, 1500, 1455,  
1328, 1303, 1140, 798, 748, 733, 684, 475

参考例1 (1-(2,6-ジクロル-4-ニ  
トロフェニル)-インドリン-2J  
-ジオン(V)の合成)

2,6-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(II)  
5.7g (0.2 mole)をオキサリルクロライド  
2.50gに溶解させ、室温で2日間、更に還流  
状態に2時間反応させた後、減圧下に過剰のオ  
キサリルクロライドを留去して粘稠液体を得た。

883, 806, 753, 733, 675, 475 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性値 mp 130~131℃

(b) 4,2-トリクロル-5-ニト  
ロベンゼン(II-C6)の合成

実施例1(a)と同様に濃硫酸、亜硝酸ナトリ  
ウム及び2,6-ジクロル-4-ニトロアニリン  
(II)を反応させ、更に塩化銅を反応させて4,2-  
トリクロル-5-ニトロベンゼンを得た。

収率 79%

得られた化合物のIR吸収の(ピーク)は次の如  
くである。

3050, 1527, 1508, 1402, 1380, 1337, 1167,  
1030, 902, 888, 810, 762, 733, 688, 582 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性値 mp 69~70℃

実施例2 (2,6-ジクロル-4-ニトロジ  
フェニルアミン(II)の合成)

2,6-ジクロル-4-ニトロヨードベンゼン(II)  
6.36g, アニリン300g, キシレン40g  
及び炭酸カリウム16gの混合物を170℃に  
保ち、反応によつて生成する水を分離しながら

これにテトラクロルエタン30mlと塩化アルミ  
ニウム50gを加え1夜室温で反応させた後、  
氷水に注ぎ、クロロホルム1000mlで抽出し  
絡雑を留去した後、トルエンで再結晶を行つた。

収率 90%

得られた化合物(II)のIR吸収の(ピーク)は次の  
如くである。

3100, 1737, 1737, 1612, 1548, 1488, 1470,  
1392, 1362, 1348, 1303, 1190, 1143, 1092,  
883, 842, 816, 799, 738, 460 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性 mp 216~217℃

参考例2 (1-(4-アミノ-2,6-ジ  
クロルフェニル)-インドリン  
(II)の合成)

1-(2,6-ジクロル-4-ニトロフェニル)  
-インドリン-2J-ジオン(II)50g, 赤リン  
90g, 57%ヨウ化水素酸300ml, 水300  
ml及びキシレン300mlを還流状態で16時間  
反応させた後、減圧下にヨウ化水素酸とキシレ  
ンを留去し生成物をアルカリ性としベンゼンで

抽出し抽出液を濃縮し、ベンゼンで再結晶し、  
ノ-(4-アミノ-2,6-ジクロルフエニル)イ  
ンドリノン(9)を得た。

収率 93%

この化合物のIR吸収(ピーク)は次の如くであ  
る。

3430, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1455,  
1376, 1305, 1292, 1248, 1198, 1178, 1076,  
810, 750, 637, 557 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性 mp 203~210℃

参考例3 (ノ-(4-アミノ-2,6-ジクロルフエニル)イ  
ンドリノン(9)の合成)

ノ-(2,6-ジクロル-4-ニトロフエニル)  
インドリン-2,3-ジオン(7) 1.7g, 鉄粉6g,  
エタノール30ml及び水10mlの混合物に塩酸  
0.2mlを加え、還流状態で4時間反応させた。  
生成物を熱時濾過を行い、母液を濃縮し、ノ-  
(4-アミノ-2,6-ジクロルフエニル)-3-  
ヒドロキシインドリノン-2(9)を得た。

1376, 1305, 1292, 1248, 1198, 1178, 1076,  
810, 750, 637, 557

物性 mp 203~210℃

参考例4 (O-(4-アミノ-2,6-ジク  
ロルフエニル)フエニル酢酸の  
-Na 合成)

ノ-(4-アミノ-2,6-ジクロルフエニル)  
インドリノン1.0g(4), 水酸化ナトリウム20  
g, 水100ml及びエタノール100mlの混合  
物を還流状態で4時間反応させた。

反応生成物は濃縮し、メタノール溶液として、  
クロマト(TLC)分離してO-(4-アミ  
ノ-2,6-ジクロルフエニル)フエニル酢酸のナ  
トリウム塩を得た。この化合物の主なIR吸収の  
ピーク( $\text{cm}^{-1}$ )は次の如くである。

3370, 2920, 1700, 1618, 1602, 1588, 1500,  
1482, 1382, 1270, 1250, 1068, 837, 800,  
748, 618

参考例5 O-(2,6-ジクロルフエニル)  
フエニル酢酸(9)の合成

収率 定量的

この化合物の主なIR吸収のピーク( $\text{cm}^{-1}$ )は次  
の如くである。

3430, 3360, 1725, 1615, 1602, 1502, 1468,  
1180, 1062, 842, 813, 752

ここで得られたノ-(4-アミノ-2,6-ジク  
ロルフエニル)-3-ヒドロキシインドリノ  
ン-2(5)g, 赤リン1g, 57%ヨウ化水素  
酸15ml及び水4mlの混合物を還流温度で10  
時間反応させた。

反応終了後、減圧下にヨウ化水素酸を留去し、  
冷却し、5%水酸化ナトリウムとベンゼンで抽  
出、ベンゼン層は濾過し、水洗し、濃縮した後  
アセトン:ヘキサン(1:1)でクロマト(T  
LC)分離を行ってノ-(4-アミノ-2,6-  
ジクロルフエニル)インドリノン(9)を得た。

収率 80%

この化合物の主なIR吸収のピーク( $\text{cm}^{-1}$ )は  
次の如くである。

3430, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1465,

(a) 重硝酸アミ<sup>ニル</sup>2.0gにテトラヒドロフラン<sup>修正</sup>  
20mlを加えて還流し、O-(4-アミノ-  
2,6-ジクロルフエニル)フエニル酢酸のナ  
トリウム塩1.00gとテトラヒドロフラン50  
mlの溶液を2時間にわたり滴下した。  
滴下後、さらに3時間還流を続けて反応を停  
止した。

減圧下に溶媒と未反応の重硝酸アミ<sup>ニル</sup>を留去<sup>修正</sup>  
し、残留物を水50mlとエーテル100mlの  
混合物に溶解し、pH5.5とする。エーテル層  
を分取する。さらにエーテル層に水酸化ナト  
リウム0.3gを水50mlに溶解して加水層  
を分取する。さらに水層をpH5.5に調節し析  
出した固体をエーテルで抽出して濃縮乾固す  
る。

メタノールを展開溶媒として薄層クロマトに  
より分取を行い0.4gの粉末を得た。

このもののIR, NMR及び融点は別法で合成し  
たO-(2,6-ジクロルフエニル)フエニル  
酢酸のものと一致した。

収率 54%

- (b) 亜硝酸アルミ20gの代りに亜硝酸エチル  
40gを使用して、同様の反応処理を行い、  
0.52gのO-(2,6-ジクロルアニリノ)  
フェニル酢酸の粉末を得た。

収率 58%

前記、(a)(b)の方法で得たこの化合物の主な IR  
吸収のピーク (cm<sup>-1</sup>) は次の如くである。

3410, 3300, 2920, 1683, 1500, 1460, 1316,  
1298, 1277, 1155, 933, 760, 738

特許出願人 日産化学工業株式会社

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Laid-Open Publication Date: June 13, 1979

Application No. 52-136915

Filing Date: November 15, 1977

Inventors: I. Hashiba et al.

Applicant: Nissan Chemical Industries, LTD.

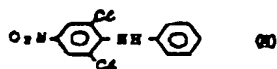
## SPECIFICATION

## 1. Title of the Invention

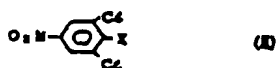
SUBSTITUTED DIPHENYLAMINE AND A METHOD FOR PRODUCING  
THE SAME

## 2. Claims

(1) A compound represented by a formula:

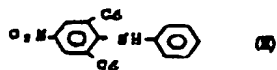


(2) A method for producing substituted diphenylamine,  
wherein a compound represented by formula:



(herein, X: Cl, Br or I group)

is reacted with aniline to obtain a compound represented by  
a formula:

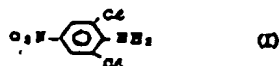


## SHUSAKU YAMAMOTO

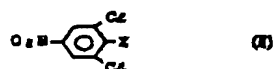
Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

(3) A method for producing substituted diphenylamine, wherein a compound represented by a formula:

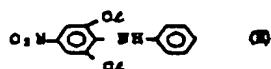


is diazotized to obtain a diazonium salt, then halogen substitution reaction is performed to obtain a compound represented by a formula:



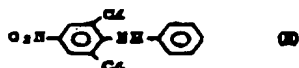
(herein, X: Cl, Br or I group)

the obtained formula compound is reacted with aniline to obtain a compound represented by a formula:



## 3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a substituted diphenylamine, i.e., 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) represented by the following formula:



and the method for producing the same.

Values representing properties of this novel compound, 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III), are as follow.

Boiling point	180-188°C/0.7 mm Hg
Melting point	112-113°C
Infrared absorption spectrum (cm <sup>-1</sup> )	3340, 3080, 1592, 1572, 1525,



## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

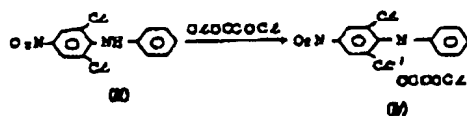
Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

1500, 1455, 1328, 1303, 1140,  
798, 748, 733, 684, 475

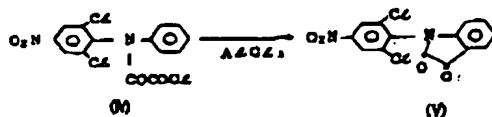
2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) is a compound used for an intermediate of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (k).

In other words, sodium salt of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (k) is well-known as a medicine having superior pharmacological effects such as an antiphlogistic effect, an analgesic effect and the like, under the generic name of "diclofenac sodium".

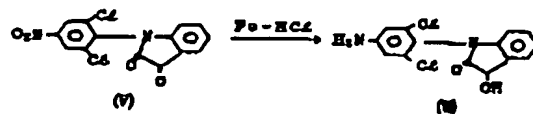
2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) of the present invention is reacted with oxalyl chloride.



A catalyst such as aluminum chloride is used to perform Friedel Crafts reaction to obtain 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V) is obtained.



1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V) is reduced by reduction such as Bechamp reduction to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI).

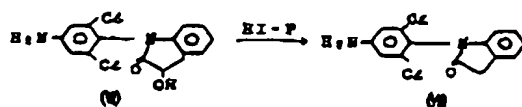


## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

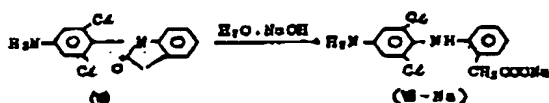
Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

By further reduction with hydriodic acid and red phosphorus, 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII) is obtained.

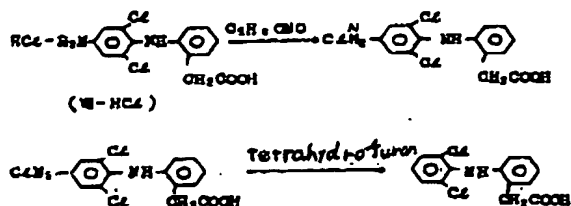


Alternatively, by directly reacting the hydriodic acid and red phosphorus with 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V), with no necessity to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI), 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII) can be obtained.

1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII) is hydrolyzed by an alkali, for example, sodium hydroxide to obtain sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (VIII).



When this sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (VIII) is reacted with inorganic acid, for example, hydrochloric acid, hydrochloride is obtained. By reaction with alkyl nitrite, diazonium salt is obtained. By a reduction agent such as formalin-sodium hydroxide, tetrahydrofuran, o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid is obtained.

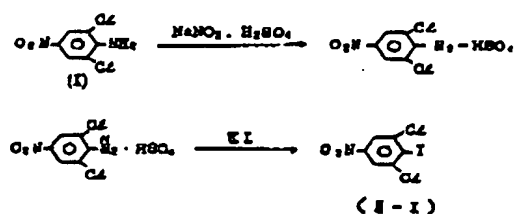


## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

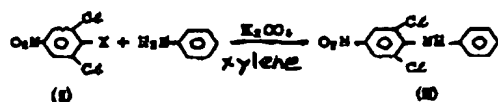
Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

For producing 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) of the present invention, inexpensive 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) which is industrially used as an intermediate of azo disperse dye is used as a starting material. An amino base of 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) is diazotized. By a reaction of substituting diazonium salt to halogen base, such as, Sandmeyer reaction, 2,6-dichloro-4-nitrohalobenzene (II), for example, 2,6-dichloro-4-nitro-iodobenzene (II-I) is obtained.



Similarly, by a reaction with copper bromide or copper chloride, 2,6-dichloro-4-nitro-bromobenzene (II-Br) or 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene (II-Cl) is obtained.

2,6-dichloro-4-nitrohalobenzene (II) is reacted with excess, 5-20 mole of aniline and alkali metal carbonate usually at a temperature of 150-200°C for a time of 5-20 hours (varies depending on the temperature), with an inactive solvent which is preferable for separation of reactant product of water, such as xylene.



(Herein, X is I, Br, Cl group.)

For this reaction, there are some differences due to types of X. For example, in the case where X is iodide, the reac-

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

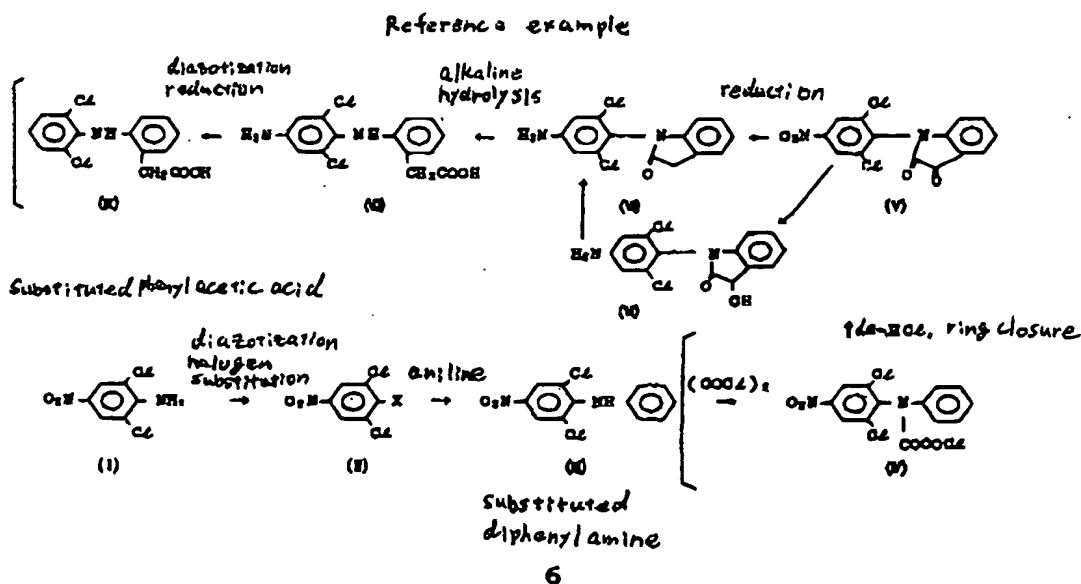
Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

tion tends to proceed quicker compared to the case where X is chloride.

From the reaction product, excess aniline and solvent is evaporated under a reduced pressure. The target compound and inorganic salt are extracted and separated with an aromatic hydrocarbon type solvent and water. The aromatic hydrocarbon type solvent is condensed at a reduced pressure. By performing distillation at a reduced pressure and recrystallization with ethanol, 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine is obtained.

Now, a method for producing 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine will be described in Examples and a method for producing o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid from the compound will be described as Reference examples.

A production method of substituted diphenylamine according to the present invention and associated reactions are illustrated as follows.



## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Example 1

(a) Synthesis of 2,6-dichloro-4-nitro-iodobenzene (II-I)

38.5 g of sodium nitrite (0.56 mole) was added to 200 ml of concentrated sulfuric acid. Then, with a temperature maintained at 0°C, a solution of 103.5g of 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) (product of Tokyokasei) dissolved in 300 ml of concentrated sulfuric acid was added dropwise. Then, still maintaining this sulfuric acid solution at the temperature of 0°C, 200 ml of concentrated phosphoric acid was added little by little.

The reactant solution is poured onto about 2 kg of ice and filtered. A solution containing 100 g of potassium iodide and 300 ml of water was added to the filtrate in 30 minutes.

The resultant solution was extracted with benzene. The benzene layer was washed with aqueous sodium thiosulfate solution. Then, the benzene layer was concentrated to obtain 2,6-dichloro-4-nitro-iodobenzene.

Yield: 91%

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound is as follows.

1520, 1505, 1367, 1333, 1160, 1111, 907, 883, 806, 753, 733, 675, 475 ( $\text{cm}^{-1}$ )

Property values      mp 150-151°C

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

(b) Synthesis of 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene (II-C1)

Concentrated sulfuric acid, sodium nitrite, and 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) are reacted in substantially similar manner as that of Example 1(a). In addition, copper chloride was reacted to obtain 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene.

Yield: 79%

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound is as follows.

3050, 1527, 1508, 1402, 1380, 1337, 1167, 1030, 902, 888, 810, 763, 733, 685, 582( $\text{cm}^{-1}$ )

Property values      mp 69-70°C

Example 2

[Synthesis of 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III)]

A mixture of 63.6 g of 2,6-dichloro-4-nitroiodobenzene (II), 300 g of aniline, 40 g of xylene and 16 g of potassium carbonate, with a temperature maintained at 170°C, was under reflux for 5 hours with the water generated by the reaction being separated. Next, 16 g of additional potassium carbonate was added and the mixture was kept under reflux for 5 hours.

After reaction, by distillation at a reduced pressure, xylene and aniline were evaporated. Extraction was performed with toluene and water. The toluene layer was concentrated and distilled at a reduced pressure (180-188°C/0.7 mmHg). Furthermore, recrystallization was performed with ethanol.

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Yield: 91%

Property values      mp 112-113°C  
                         bp 180-188°C / 0.7mmHg

Peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3340, 3080, 1592, 1572, 1525, 1500, 1455, 1328, 1303, 1140, 798, 748, 733, 684, 475

Reference example 1

[Synthesis of 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V)]

57 g of 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) (0.2 mole) was dissolved in 250 g of oxalyl chloride. The reaction was performed for 2 days at room temperature, and then, for 2 hours under reflux. Next, excess oxalyl chloride was evaporated under a reduced pressure to obtain a viscous liquid. 30 ml of tetrachlorethane and 50 g of aluminum chloride were added thereto. The reaction was performed at room temperature overnight. Then, the resultant solution was poured into ice water and extracted with 1000 ml of chloroform. Then, the solvent was evaporated and recrystallization was performed with toluene.

Yield: 90%

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound (V) is as follows.

3100, 1757, 1737, 1612, 1548, 1448, 1470, 1392, 1362, 1348, 1305, 1190, 1143, 1092, 885, 842, 816, 749, 738, 460 ( $\text{cm}^{-1}$ )

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Property values mp 216-219°C

## Reference example 2

[Synthesis of 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII)]

50 g of 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V), 90 g of red phosphorus, 300 ml of 57% hydriodic acid, 200 ml of water and 300 ml of xylene were reacted for 16 hours under reflux. Under a reduced pressure, hydriodic acid and xylene were evaporated. The product was alkalified and extracted with benzene. The extracted liquid was concentrated and recrystallized with benzene to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII).

Yield: 92%

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound is as follows.

3450, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1455, 1376, 1305, 1292, 1248, 1198, 1178, 1076, 810, 750, 637, 557 (cm<sup>-1</sup>)

Property values mp 202-210°C

## Reference example 3

[Synthesis of 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII)]

0.2 ml of hydrochloric acid was added to a mixture of 1.7 g of 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V), 6 g of iron powder, 30 ml of ethanol and 10 ml of water. The mixture was reacted for 4 hours under reflux. The product was filtered while being heated. The filtrate was con-



## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

densed to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI).

Yield: quantitative

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3450, 3360, 1725, 1615, 1602, 1502, 1468, 1180, 1062, 842, 813, 752

A mixture of 20.5 g of obtained 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI), 1 g of red phosphorus, 15 ml of 57% hydriodic acid and 4 ml of water was reacted for 10 hours at a reflux temperature.

After reaction, under a reduced pressure, hydriodic acid was evaporated. The resultant solution was cooled and extracted with 5% sodium hydroxide and benzene. The benzene layer was filtered, washed with water, and concentrated. Then, chromatography (TLC) separation was performed with acetone: hexane (1:1) to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII).

Yield: 80%

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3430, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1465, 1376, 1305, 1292, 1248, 1198, 1178, 1076, 810, 750, 637, 557

Property values      mp 203-210°C

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Reference example 4

[Synthesis of Na of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenyl acetic acid (VIII)]

A mixture of 1.0 g of 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII), 20 g of sodium hydroxide, 100 ml of water, and 100 ml of ethanol was reacted for 4 hours under reflux.

The resultant product was condensed. As a methanol solution, chromatography (TLC) separation was performed and sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid was obtained.

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3370, 2920, 1700, 1618, 1602, 1588, 1500, 1482, 1382, 1270, 1250, 1068, 837, 800, 748, 618

Reference example 5

Synthesis of o-(2,6-dichloroanilino)phenyl acetic acid (IX)

(a) 20 ml of tetrahydrofuran was added to 20 g of amyl nitrite and the mixture was put under reflux. A solution of 1.00 g of sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid and 50 ml of tetrahydrofuran was added dropwise over 2 hours.

After dropping, the resultant solution was under reflux for another 3 hours, and then the reaction was stopped.

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

A solvent and amyl nitrite which has not reacted were evaporated under a reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of 80 ml of water and 100 ml of ether so that the pH value became 5.8. The ether layer was fractionated. Further, 0.3 g of sodium hydroxide dissolved in 80 ml of water was added to the ether layer, and water layer was fractionated. Then, the pH value of the water layer was adjusted to 5.8. Precipitated solid was extracted with ether, concentrated and dried.

Methanol was used as a developer and fractionation was performed by thin-layer chromatography. Thus, 0.48 g of powder was obtained.

IR, NMR, and melting point of this product match with those of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid synthesized by a different method.

Yield: 54%

(b) Instead of 20 g of aluminum nitrite, 4.0g of ethyl nitrite was used. 0.52 g of powder of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid was obtained.

Yield: 58%

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the compounds obtained by the methods (a) and (b) are as follows.

3410, 3300, 2920, 1683, 1500, 1460, 1316, 1298, 1277, 1155, 933, 760, 738